

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BICYCLO[3.3.0]OCTENYLALDEHYDE DERIVATIVE

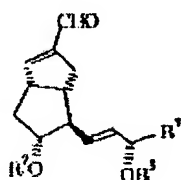
Patent number: JP60166639
Publication date: 1985-08-29
Inventor: SHIBAZAKI MASAKATSU; others: 03
Applicant: SAGAMI CHUO KAGAKU KENKYUSHO
Classification:
 - international: C07C47/46; C07C177/00; C07D309/12
 - european:
Application number: JP19840022010 19840210
Priority number(s):

Abstract of JP60166639

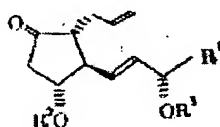
NEW MATERIAL: A bicyclo[3.3.0]octenylaldehyde derivative of formula I ($R^{<1>}$ is 5-10C straight or branched chain or cyclic alkyl or alkenyl; $R^{<2>}$ and $R^{<3>}$ are H or protecting groups of the hydroxyl groups).
EXAMPLE: 3-Formyl-6(S)-[3'(S)-tetrahydropyranyloxy-1'-trans-octenyl]-7(R)-tetrahydropyranyloxy-(1S,5S)-cis-bicyclo[3.3.0]oct-2-one.

USE: A synthetic intermediate for 9(0)-methano-DELTA<6(9alpha)>-PGI₁ useful as a remedy or preventive agent for various diseases in cardiovascular systems having powerful inhibitory action on blood platelet agglutination.

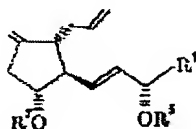
PREPARATION: An allylcyclopentanone derivative of formula II is methylenated to give an allylcyclopentylidene derivative of formula III, which is then hydrated. The resultant compound of formula IV is oxidized and dehydrated to afford the aimed compound of formula I.



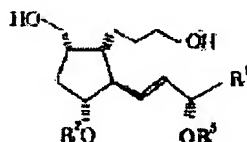
I



II



III



IV

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-166639

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)8月29日

C 07 C 47/46

1 0 1

7311-4H

6561-4H

C 07 D 309/12

6640-4C

// C 07 C 69/732

6556-4H

C 07 F 7/18

7118-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 18 頁)

⑭ 発明の名称 ビシクロ〔3.3.0〕オクテニルアルデヒド誘導体

⑮ 特 願 昭59-22010

⑯ 出 願 昭59(1984)2月10日

⑰ 発 明 者 柴 崎 正 勝 三鷹市下連雀2-11-2
 ⑰ 発 明 者 間 瀬 俊 明 東京都世田谷区粕谷2-5-17
 ⑰ 発 明 者 袖 岡 幹 子 相模原市若松3-47-26
 ⑰ 発 明 者 小 川 裕 司 相模原市南台1-9-1
 ⑰ 出 願 人 財団法人相模中央化学 東京都千代田区丸の内1丁目4番5号
 研究所

明 細 書

本発明は一般式

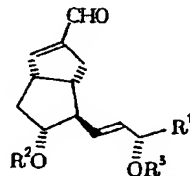
1. 発明の名称

ビシクロ〔3.3.0〕オクテニルアルデヒド誘導

体

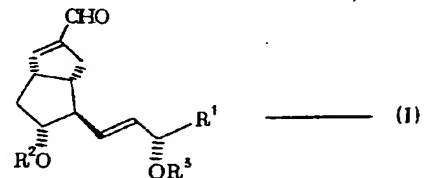
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



で表わされるビシクロ〔3.3.0〕オクテニルアルデヒド誘導体(式中、R¹は炭素数5~10個の直鎖、分枝状若しくは環状アルキル基又はアルケニル基であり、R²及びR³は水素原子又は水酸基の保護基である。)

3. 発明の詳細な説明



(式中、R¹は炭素数5~10個の直鎖、分枝状若しくは環状アルキル基又はアルケニル基であり、R²及びR³は水素原子又は水酸基の保護基である。)で表わされるビシクロ〔3.3.0〕オクテニルアルデヒド誘導体に関する。

本発明の前記一般式(I)で表わされるビシクロ〔3.3.0〕オクテニルアルデヒド誘導体は3-カルボキシプロピトリフェニルホスホニウムブロミドと塩基から調整するウィッティッヒ試薬でα-鎖を伸長し、水酸基の脱保護反応を行い、二重結合を選択的に還元後、エステルを加水分解することにより、9(0)-メタノール-4⁶(9α)-PGI₁およ

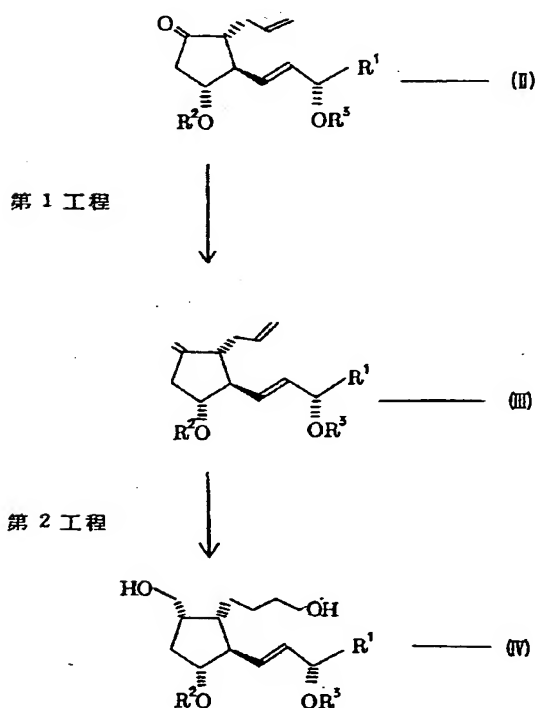
びその類縁体に導くことができる(下記参考例参照)。9(0)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -PGI₁は強力な血小板凝集阻止作用を有し、例えばその作用は人血小板を用いた場合には化学的に不安定なPGI₂に匹敵し、種々の循環器疾患の治療乃至は予防薬として、利用される化合物である。

従来、9(0)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -PGI₁を製造する方法としては(i)PGE₂を原料に14工程を経て製造する方法〔日本薬学会第103年会講演予稿集156頁(1983年)〕及び(ii)1,3-シクロオクタジエンから19工程を経て製造する方法〔日本薬学会第103年会予稿集157頁(1983年)〕が知られているが(i)の方法は原料が高価であること、(ii)の方法は目的物がラセミ体として生成すること及び(i)(ii)共に全収率が非常に低いことが欠点であった。

本発明者等は安価な原料から、収率よくしかも光学活性体で立体位置特異的に9(0)-メタノ-

- 3 -

エンル-1-ブチルシリル基等を例示することができる。



- 5 -

$\Delta^6(9\alpha)$ -PGI₁およびその類縁体を製造すべく

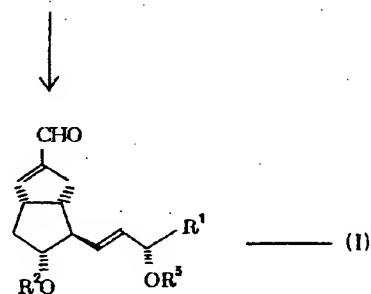
鋭意研究を重ねた結果、本発明の化合物がその目的を達成するために重要な中間体になり得ることを見出し本発明を完成した。

本発明の前記一般式(I)で表わされるビシクロ(3.3.0)オクテニルアルデヒド誘導体は下記の反応式に従い製造することができる。

尚、本発明における水酸基の保護基はR²としてテトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、1-ブチルジメチルシリル基、ジフェニル-1-ブチルシリル基、ベンゾイル基、アセチル基等を例示することができ、R³として1-ブチルジメチルシリル基、ベンゾイル基、アセチル基、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1-エトキシエチル基、1-メチル-1-メトキシエチル基、ジフ

- 4 -

第3工程



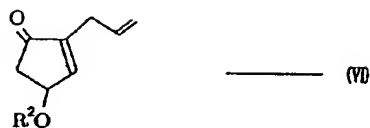
(式中、R¹は炭素数1~10個の直鎖、分枝状若しくは環状アルキル基又はアルケニル基であり、R²及びR³は水素原子又は水酸基の保護基である。)

(第1工程)

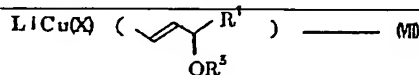
本工程は前記一般式(II)で表わされるアリルシクロペンタノン誘導体をメチレン化することにより前記一般式(III)で表わされるアリルシクロペンタリデン誘導体を製造するものである。

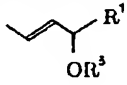
本工程の原料である前記一般式(II)で表わされるアリルシクロペンタノン誘導体は、一般式

- 6 -



(式中、 R^2 は水酸基の保護基を表わす。)で表わされるシクロペンテノン類と、一般式



(式中、 R^1 は上記定義に同じであり、 R^3 は水酸基の保護基、Xは基 , フェニルチオ基

又は1-ペンチニル基を表わす。)で表わされる有機銅化合物とを反応せしめることにより製造するものである(特開昭57-171965号参照)。

以上の如くして得られる化合物を例示すると、
 { 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-
 - 7 -

1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-(1'-エトキシエチルオキシ)-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-(1'-エトキシエチルオキシ)-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-(1'-エトキシエチルオキシ)-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-4(R)-(1'-エトキシエチルオキシ)-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-(1'-エトキシエチルオキシ)-4'-メチル-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-(1'-エトキシエチルオキシ)-1-シクロペンタノン}等が挙げられる。

本工程のメチレン化反応を行う場合のメチレン化試剤としては、メチレンブromide-四塩化チタン-亜鉛という混合試薬(L. Lombardo, Tetrahedron Lett., 23, 4293(1982))を用いるか、Johnson試薬(C. R. Johnson, J. R. Shanklin, R. A. Kirchoff, J. Am.

シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-

{ 3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-4'-メチル-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-テトラヒドロビラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-テトラヒドロビラニルオキシ-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-テトラヒドロビラニルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-4(R)-テトラヒドロビラニルオキシ-1-シクロペンタノン}、{ 2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-テトラヒドロビラニルオキシ-4'-メチル-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-テトラヒドロビラニルオキシ-
 - 8 -

Chem. Soc., 95, 6462(1973))を用いることができる。

本工程は溶媒中で行うことが望ましく、例えば前者の試薬を用いる場合には塩化メチレンの如きハロゲン系溶媒-テトラヒドロフランの如きエーテル系溶媒の混合溶媒を用いることができ、後者の試薬の場合はテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を好適に使用することができる。

本工程は-80℃~60℃の範囲を選択することにより円滑に反応が進行するものである。

(第2工程)

本工程は前記第1工程で得られる前記一般式(V)で表わされるアリルシクロペンチリデン誘導体を水和反応させることにより前記一般式(VI)で表わされるヒドロキシメチルシクロペンタン誘導体を製造するものである。

本工程の水和反応はヒドロホウ素化し、酸化す

ることにより行なわれる。ヒドロホウ素化にあたっては、例えば9-BBN(9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン)、ジサイアミルボラン、テキシルボラン等のヒドロホウ素化試剤を用いることができる。ヒドロホウ素化試剤の使用量は通常1~3当量用いる。

反応を行うにあたっては溶媒中で行うことが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジグライム、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒を用いることができる。

反応は-25℃~室温にて円滑に進行する。

更に本工程はヒドロホウ素化に続き生成物を単離することなく酸化を行うものである。酸化にあたっては、例えば過酸化水素等の酸化剤を用いることができる。過酸化水素を用いて酸化を行う場合には、例えば水酸化ナトリウム等の塩基性の状態で使用することが好ましい。酸化剤の使用量は5~15当量である。

- 1 1 -

三酸化イオウのビリジン錯体等を使用することができる。酸化剤の使用量は通常1~5当量用いればよい。

反応を行うにあたっては溶媒中で行うことが望ましく、例えば塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素等を用いることができる。

反応は酸化剤の種類によっても異なるが-70℃~室温にて円滑に進行する。

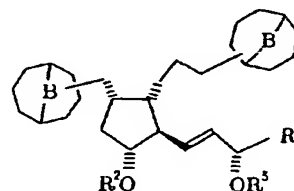
本工程の酸化生成物を得るには、反応物中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミンを加え-70℃~室温にて処理することにより行なわれる。

引き続き本工程は脱水するものである。

脱水するにあたっては酸性触媒の存在下に行うものである。酸性触媒としては、酸-アンモニウム塩を使用することができる。酸-アンモニウム塩触媒は酸とアミンとから形成することができる。使用できる酸としてはトリフルオロ酢酸、トルエ

反応は室温~80℃にて円滑に進行する。

尚、本工程において、例えば9-BBNを用いたヒドロホウ素化により生成する化合物は



の如き構造を有していると推察される。

(第3工程)

本工程は前記第2工程で得られた前記一般式(II)で表わされるヒドロキシメチルシクロペンタン誘導体を酸化し、脱水することにより前記一般式(I)で表わされるビシクロ(3.3.0)オクテニルアルデヒド誘導体を製造するものである。

酸化にあたっては、例えばジメチルスルホキシド-オキザリルクロリド、ジメチルスルホキシド

- 1 2 -

ンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸等を例示することができる。又、使用できるアミンとしてはジベンジルアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン等を例示することができる。これらの酸とアミンは適宜選択し、組み合わせ使用することができるが、とりわけトリフルオロ酢酸とジベンジルアミンを組み合わせた触媒が収率よく目的物を得ることができる点で好ましい。触媒の使用量は0.2当量程度でよいが、反応を速やかに進行させるためには1当量程度用いることが好ましい。

反応を行うにあたっては溶媒の使用が望ましく、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素を用いることができる。

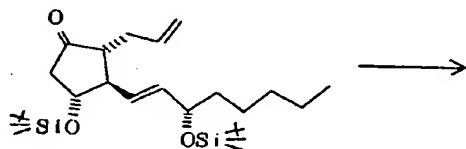
反応温度は室温~100℃を選ぶことができるが、反応を円滑に行うには50℃~70℃の範囲で行うことが好ましい。

本工程で得られる前記一般式(I)で表わされるビシクロ(3.3.0)オクテニルアルデヒド誘導体は脱保護反応に付することにより遊離の化合物に導くことができるし、又、所望により遊離の化合物は他の保護基をもって再保護することもできる。

尚、本発明のビシクロ(3.3.0)オクテニルアルデヒド誘導体は分子中に不斉炭素原子を有しているが、本発明においてはそれらの不斉炭素原子のR配置あるいはS配置あるいはそれらの任意の割合の混合物を包含するものである。

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明する。

参考例 1



- 15 -

燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンチリデン)(652mg, 88%)をほぼ無色の油状物質として得た。

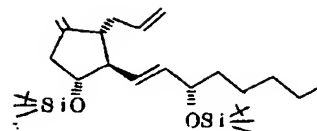
IR (neat) : 3080, 2930, 2850, 1650, 1460, 1360, 1250 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

5.70 (m, 1H), 5.41 (m, 2H),
4.75~5.10 (m, 4H), 4.02 (m,
1H), 3.70 (1H, m), 2.00~
2.70 (m, 6H), 1.40 (m, 8H),
0.88 (s, 21H), 0.02 (s, 12H).

Mass m/z : 435 (M^+ -57), 421, 393,
323, 303, 289, 229, 147,
75, 73.

- 17 -



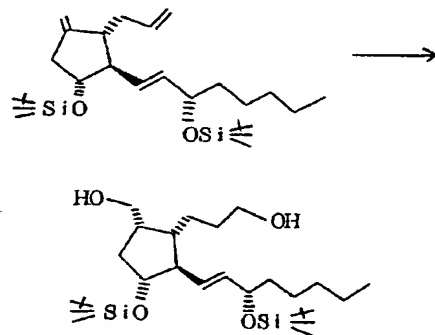
(Si \triangleleft = t-ブチルジメチルシリル基)

(2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジ

メチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタノン}(707mg, 1.44mmol)の塩化メチレン(7ml)溶液に室温下亜鉛-チタニウムクロリド-臭化メチレン試薬($\text{Zn-TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Br}_2/\text{THF}$, 7.48ml, 約1.3当量)を加えた。同条件下30分撹拌すると原料が消失するので、反応液をエーテル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の二層系中へ流し込み反応を停止させた。次いでエーテル層を分取し、さらにエーテルで抽出した。合したエーテル層は、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

- 16 -

参考例 2



(2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンチリデン}(700mg, 1.42mmol)に9-ボラビシクロ(3.3.1)ノナン(9-BBN)のTHF溶液(7.10mmol, 14.2ml)を室温下加え、3時間撹拌した。次いで反応系へ6N-NaOH水溶液(6.9ml)、30% H_2O_2 水溶液(5.8ml)を室温下ゆっくり滴下し、60℃にて2時間撹拌した。反

- 18 -

反応液をエーテルにて抽出し、エーテル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
 1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンタン (502mg, 67%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) : 3350, 2930, 2850, 1460, 1360, 1250 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

5.38 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 1.10~1.80 (m, 15H), 0.87 (s, 21H), 0.04 (s, 12H).

- 19 -

ル)-3(S)-(3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-テトラヒドロピラニルオキシシクロペンタン (374mg) をほぼ無色の油状物質として得た。

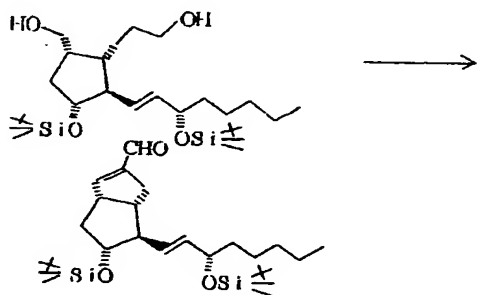
IR (neat) : 3350, 2930, 2850, 1450, 1365, 1200 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

5.35 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 8H).

Mass m/z : 468 (M^+), 450.

実施例 1

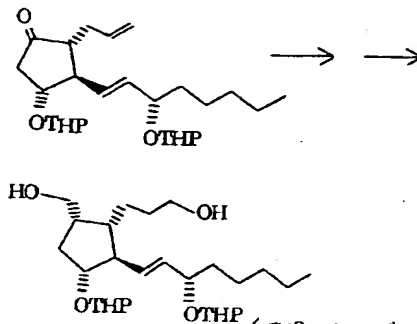


- 21 -

特開昭60-166639(6)

Mass m/z : 471 ($\text{M}^+ - 57$), 453, 396, 379, 339, 325, 321, 247, 229, 75, 73.

参考例 3



参考例 1, 2 と全く同じ条件により、
 (THP = テトラヒドロピラニル基)

[2(R)-アリル-3(R)-(3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-1-シクロペンタン] (434mg, 1mmol) より収率 80% で [1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンタン] (475mg, 0.900mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液を滴下し、-78℃にてさらに 15 分間攪拌した。同条件下トリエチルアミン (2.50ml, 18.0mmol) を加え、冷却浴をはずし、15 分間攪拌した。減圧下塩化メチレンを留去し、得られた残渣にベンゼン (8ml) およびジベンジルアミンのトリフルオロ酢酸塩 (220mg, 0.900mmol) を加え、70℃にて 4 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水

- 20 -

オキザリルクロリド (0.46ml, 5.40mmol) の塩化メチレン溶液 (5ml) へ DMSO (0.83ml, 11.7mmol) の塩化メチレン溶液 (4ml) を 5 分間かけて、-78℃下に加え、同条件で 15 分間攪拌した。これに [1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンタン] (475mg, 0.900mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液を滴下し、-78℃にてさらに 15 分間攪拌した。同条件下トリエチルアミン (2.50ml, 18.0mmol) を加え、冷却浴をはずし、15 分間攪拌した。減圧下塩化メチレンを留去し、得られた残渣にベンゼン (8ml) およびジベンジルアミンのトリフルオロ酢酸塩 (220mg, 0.900mmol) を加え、70℃にて 4 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水

- 22 -

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。
 溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにて精製し、{ 3-ホルミル-6(S)-
 (3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-
 トランス-オクテニル)-7(R)-1-ブチルジメ
 テルシリルオキシ-(1S, 5S)-シス-ビシクロ
 (3.3.0)オクト-2-エン } (441mg, 97%) を
 ほぼ無色油状物質として得た。

IR (neat) : 2950, 2850, 1680, 1460,
 1360, 1250 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

9.82 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H),
 5.48 (m, 2H), 4.08 (m, 1H),
 3.76 (m, 1H), 3.24 (m, 1H),
 1.10~2.80 (m, 14H), 0.87,
 0.90 (2s, 21H), 0.03 (s,
 12H).

Mass m/z : 449 (M^+ -57), 435, 359,
 - 23 -

減圧下留去後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エ
 テルエステルにて抽出した。有機層は飽和食塩水
 で洗浄後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒
 留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにて精製し、{ 3-ホルミル-6(S)-
 (3'(S)-ヒドロキシ-1'-トランス-オクテニル)-
 7(R)-ヒドロキシ-(1S, 5S)-シス-ビシクロ
 (3.3.0)オクト-2-エン } (8.3mg, 80%) を
 ほぼ無色の油状物質として得た。

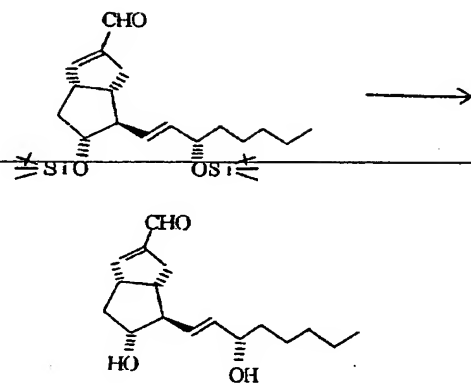
IR (neat) : 3400, 2950, 2850,
 1680 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

9.82 (s, 1H), 6.73 (bs, 1H),
 5.45 (m, 2H), 4.10 (m, 1H),
 3.80 (m, 1H), 3.24 (m, 1H).

Mass m/z : 278 (M^+), 260 (M^+ -H₂O).

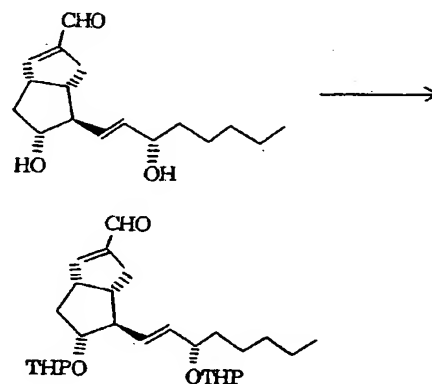
実施例 2



{ 3-ホルミル-6(S)- (3'(S)-1-ブチルジ
 メチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル)-
 7(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S,
 5S)-シス-ビシクロ(3.3.0)オクト-2-エ
 ン } (18.9mg, 0.0374mmol) を酢酸-H₂O-テ
 トラヒドロフラン(3:1:1)の混合溶媒(0.2ml)
 にまぜあわせ、45℃で3時間攪拌した。溶媒を

- 24 -

実施例 3



{ 3-ホルミル-6(S)- (3'(S)-ヒドロキシ-
 1'-トランス-オクテニル)-7(R)-ヒドロキシ-
 (1S, 5S)-シス-ビシクロ(3.3.0)オクト
 -2-エン } (27.8mg, 0.1mmol) を無水塩化メ
 チレン(1ml)にとかし、これにジヒドロピラン
 (84mg, 1mmol) 続いて触媒量の無水バートル
 エンサルホン酸を加え、室温下5分間攪拌した。
 飽和重曹水で反応を停止後、エーテルにて抽出し

実施例 4

た。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、{3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}(42.4mg, 95%)をほぼ無色の油状物質として得た。

IR (neat) : 2950, 2850, 1680 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

9.81 (s, 1H), 6.75 (bs, 1H),

5.44 (m, 2H), 4.50 (m, 2H),

3.20~4.10 (m, 7H).

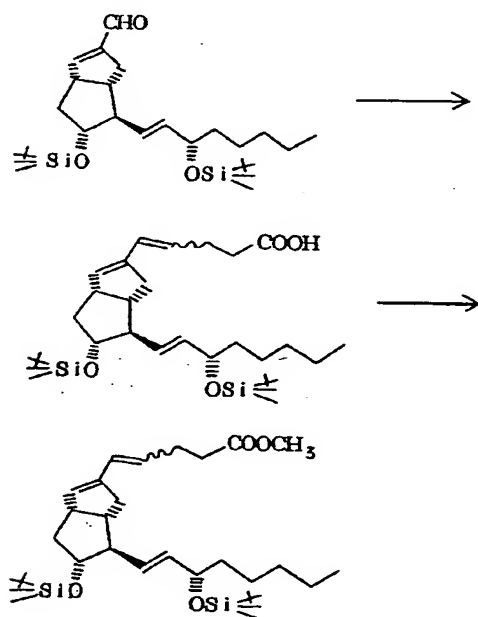
Mass m/z : 446 (M^+), 361.



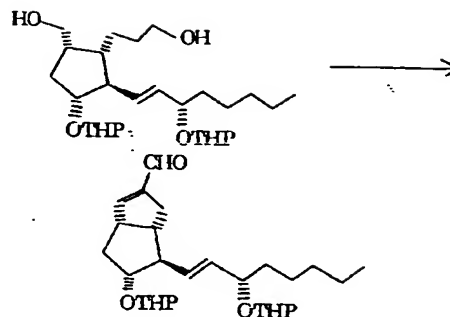
- 27 -

[3.3.0]オクト-2-エン}(232mg)をほぼ無色油状物質として得た。各種スペクトラルデータは実施例3で得たものと一致する。

参考例 4



- 29 -



実施例1と同じ方法で、{1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-4(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-シクロペンタエン}(374mg, 0.80mmol)より収率65%で{3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ

- 28 -

3-カルボキシプロピルトリフエニルフォスホニウムブロミド(321mg, 0.748mmol)をTHF(3.0ml)に懸濁し、これに1-ブトキシカリウム(167mg, 1.49mmol)を加え、室温下10分間撹拌した。得られた赤橙色のイリド溶液に{3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}(189mg, 0.374mmol)のTHF(1.5ml)溶液を加え、30分間撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、10% HCl 水溶液で酸性($\text{pH} \approx 4$)を確認した後、エーテル層を分取した。さらにエーテルで抽出した後エーテル層を合して飽和 NaCl 水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた残渣を少量のエーテルにとかし、ジアゾメタンのエーテル溶液でメチルエステルとした。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

- 30 -

フイーにより分離精製し、{ 3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-[3'(S)-1'-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-1'-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S,5S)-シス-ビスクロ(3.3.0)オクト-2-エン}(194mg, 88%)をほぼ無色の

油状物質として得た。

IR (neat) : 2950, 2850, 1750, 1460, 1360, 1250 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

6.27 (d, $J=16\text{Hz}$, 2/5H, trans), 6.02 (d, $J=11\text{Hz}$, 3/5H, cis), 5.51 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 1.10~2.70 (m, 16H), 0.87, 0.90 (2s, 21H), 0.03 (s, 12H).

- 31 -

スービスクロ(3.3.0)オクト-2-エン}(31mg, 0.05mmol)のTHF(0.5ml)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液(0.16ml, 1M溶液)を加え、室温下15時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水で反応を停止させた後、THFを減圧下留去した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、{ 3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-[3'(S)-ヒドロキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビスクロ(3.3.0)オクト-2-エン}(15mg)を無色カaramelとして得た(79%)。

IR (neat) : 3400, 2950, 1742 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

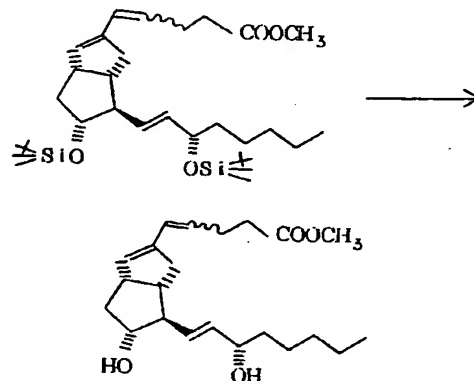
6.30 (d, $J=16\text{Hz}$, 1/3H, trans), 6.02 (d, $J=11\text{Hz}$,

- 33 -

Mass m/z : 590 (M^+), 534, 533, 519, 458, 427, 401, 301, 75, 73.

$(\alpha)_D^{20} = -37^\circ$ ($c=0.614$, CHCl_3).

参考例 5



{ 3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-[3'(S)-1'-ブチルジメチルシリルオキシ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-1'-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S,5S)-シ

- 32 -

2H, cis), 5.60 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (m, 1H).

$(\alpha)_D^{20} = -35^\circ$ ($c=0.466$, MeOH).

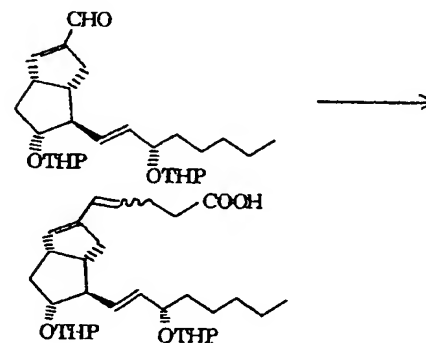
Mass m/z (ϕ): 362 (7, M^+), 344 (44),

326 (19), 300 (37), 220

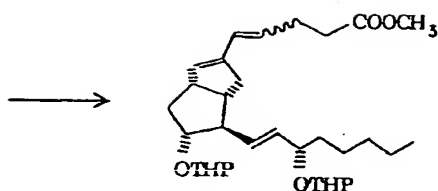
(54), 168 (41), 178 (55),

43 (100).

参考例 6



- 34 -



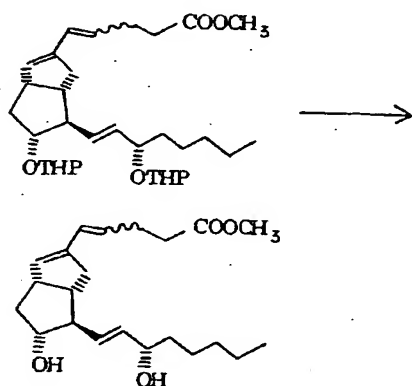
3-カルボキシプロピルトリフェニルフォスホ
ニウムブロミド (32.1mg, 0.0748mmol) をTHF
(0.3ml) に懸濁し、これに t-ブトキシカリウム
(16.7mg, 0.149mmol) を加え、室温下10分間攪
拌した。得られた赤橙色のイリド溶液に {3-ホル
ミル-6(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキ
シ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-テトラ
ヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシ
クロ(3.3.0)オクト-2-エン} (16.7mg,
0.0374mmol) のTHF (0.15ml) 溶液を加え、30
分間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、10%
HCl水溶液で酸性 (pH≒4) を確認した後、エーテ

- 35 -

3.70~4.10 (m, 2H), 3.69 (s,
3H), 3.50~3.70 (m, 4H),
3.00 (m, 1H).

Mass m/z : 530 (M⁺), 499.

参 考 例 7



{3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニ
ル)-6(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキ
シ-1'-トランス-オクテニル]-7(R)-テトラ
ヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシ

- 37 -

ル層を分取した。さらにエーテルで抽出した後エ
ーテル層を合して飽和NaCl水で洗浄し無水硫酸
マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた残
渣を少量のエーテルにとかし、ジアゾメタンのエ
ーテル溶液でメチルエステルとした。溶媒を留去
後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により分離精製し、{3-(4'-メトキシカルボ
ニル-1'-ブテニル)-6(S)-[3'(S)-テトラヒ
ドロピラニルオキシ-1'-トランス-オクテニル]
-7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シ
ス-ビシクロ(3.3.0)オクト-2-エン}
(15.9mg, 80%) をほぼ無色の油状物質として得
た。

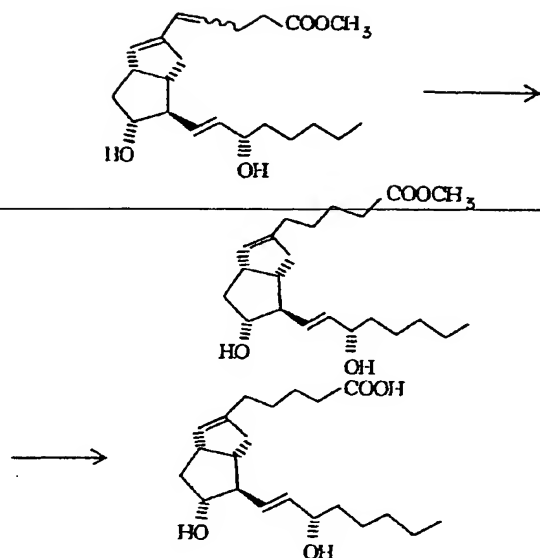
IR (neat) : 2948, 2850, 1745 cm⁻¹.

NMR δ (CDCl₃)

6.27 (d, J=16Hz, $\frac{2}{5}$ H, trans),
6.02 (d, J=11Hz, $\frac{3}{5}$ H, cis),
5.51 (m, 4H), 4.55 (m, 2H),

- 36 -

クロ(3.3.0)オクト-2-エン} (15.9mg,
0.03mmol) を酢酸-H₂O-THF (3:1:1)
(0.5ml) にまぜあわせ、45℃にて3時間攪拌し
た。溶媒を減圧下留去後、残渣に飽和重曹水を加
え、酢酸エチルエステルにて抽出した。有機層は
飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥
した。溶媒留去後得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーにて精製し、{3-(4'
メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-[
3'(S)-ヒドロキシ-1'-トランス-オクテニル]
-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシク
ロ(3.3.0)オクト-2-エン} (8.7mg, 80%)
を無色カaramelとして得た。スペクトル・デー
タは参考例5で得たものと一致する。



{ 3 - (4' - メトキシカルボニル - 1' - ブチル) - 6 (S) - [3' (S) - ヒドロキシ - 1' - トランス - オクテニル] - 7 (R) - ヒドロキシ - (1 S , 5 S) - シス - ビシクロ (3 . 3 . 0) オクト - 2 - エン }

- 3 9 -

NMR δ (CDCl₃)

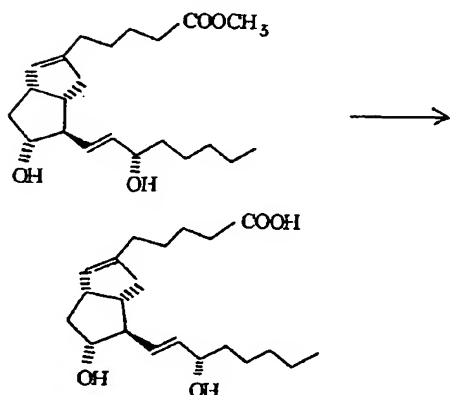
5.60 (m, 2H), 5.31 (bs, 1H),
4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H),
3.00 (m, 1H), 0.90 (t,
J=6Hz, 3H).

Mass (CI, NH₃) m/z : 368 (M⁺ + NH₄).

融点 : 73~79℃

(α)_D²⁰ = +16° (c=0.25, MeOH).

参 考 例 9



- 4 1 -

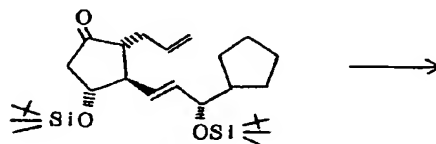
(15mg, 0.041mmol) のベンゼン (0.5ml) 溶液に
RhCl (Ph₃P)₃ (5mg) を加え、水素気流下 (常圧)、
室温で1時間、45℃で1.5時間攪拌した。短い
シリカゲルカラムで触媒を除いた後、得られた残
渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィーに
て精製し、9mgの無色油状物質を得た。これをメ
タノール (0.2ml) に溶解した。0℃で10%水酸
化ナトリウム水溶液 (0.1ml) を加えた。0℃で9
時間攪拌後、冷却下、10%塩酸水溶液にて中和
した。減圧下メタノールを留去後、pH3~4に調
製し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、溶媒を留去して { 3 - (4' - カル
ボキシブチル) - 6 (S) - [3' (S) - ヒドロキシ - 1' -
トランス - オクテニル] - 7 (R) - ヒドロキシ -
(1 S , 5 S) - シス - ビシクロ (3 . 3 . 0) オクト -
2 - エン } (9 mg) を無色固体として得た。

IR (neat) : 3350, 2910, 2850, 1700,
1450, 1250 cm⁻¹.

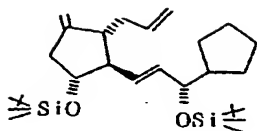
- 4 0 -

{ 3 - (4' - メトキシカルボニルブチル) - 6
(S) - [3' (S) - ヒドロキシ - 1' - トランス - オクテ
ニル] - 7 (R) - ヒドロキシ - (1 S , 5 S) - シス -
ビシクロ (3 . 3 . 0) オクト - 2 - エン } (10 mg ,
0.027mmol) をメタノール (0.3 ml) に溶解した。
0℃で10%水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を
加えた。0℃で9時間攪拌後、冷却下、10%塩
酸水溶液にて中和した。減圧下メタノールを留去
後、pH3~4に調整し、酢酸エチルで抽出した。
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して
(9 (O) - メタノ - 4⁶(9a) - PGI₁) (10 mg , 100%)
を得た。スペクトル・データは参考例8で得たも
のと同じである。

参 考 例 10



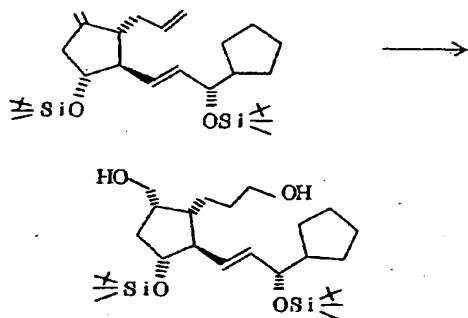
- 4 2 -



{ 2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロペニル]-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタノン } (35.4 mg, 0.72 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に室温下亜鉛-チタニウムクロリド-臭化メチレン試薬 (Zn-TiCl₄-CH₂Br₂/THF, 3.74 ml, 約 1.3 当量) を加えた。同条件下 30 分攪拌すると原料が消失するので、反応液をエーテル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の二層系中へ流し込み反応を停止させた。次いでエーテル層を分取し、さらにエーテルで抽出した。合したエーテル層は、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

- 43 -

参 考 例 11



{ 2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロペニル]-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタニル } (698 mg, 1.42 mmol) に 9-ボラビシクロ (3.3.1) ノナン (9-BBN) の THF 溶液 (7.10 mmol, 14.2 ml) を室温下加え、3 時間攪拌した。次いで反応系へ 6N-NaOH 水溶液 (6.9 ml)、30% H₂O₂ 水溶液 (5.8 ml) を室温下ゆつくり滴下し、60℃に

- 45 -

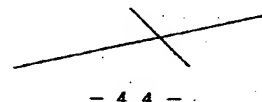
グネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、{ 2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロペニル]-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-1-シクロペンタニル } (326 mg, 8.8%) をほぼ無色の油状物質として得た。

IR (neat) : 3078, 2930, 2850, 1648, 1460, 1360, 1247 cm⁻¹.

NMR δ (CDCl₃)

5.70 (m, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.70~5.05 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (1H, m), 2.00~2.60 (m, 6H), 1.38 (m, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.02 (s, 12H).

Mass m/z : 433 (M⁺-57), 419, 391.



- 44 -

て 2 時間攪拌した。反応液をエーテルにて抽出し、エーテル層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、{ 1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-[3'-ヒドロキシプロピル]-3(S)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロペニル]-4(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンタニル } (442 mg, 5.9%) を無色油状物質として得た。

IR (neat) : 3345, 2920, 2850, 1556, 1360, 1246 cm⁻¹.

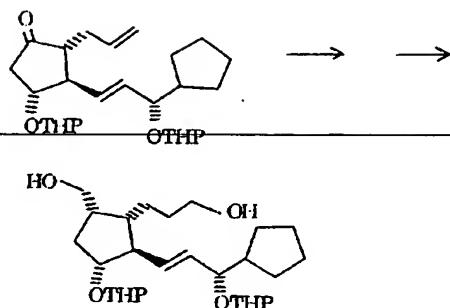
NMR δ (CDCl₃)

5.35 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.16 (m, 4H), 1.10~1.80 (m, 16H), 0.87 (s, 18H), 0.04 (s, 12H).

Mass m/z : 469 (M⁺-57), 451,

- 46 -

参考例 12



参考例 10, 11 と全く同じ条件により、(2(R)-アリル-3(R)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル]-4(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-1-シクロペンタノン) (432mg, 1mmol) より収率 74% で (1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-シクロペンチル-4(R)-

オキサリルクロリド (0.46ml, 5.40mmol) の塩化メチレン溶液 (5ml) へ DMSO (0.83ml, 11.7mmol) の塩化メチレン溶液 (4ml) を -78℃ 下 5 分間かけて加え、同条件で 15 分間撹拌した。これに (1(S)-ヒドロキシメチル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-[3'(S)-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル]-4(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロペンタノン) (473mg, 0.900mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液を滴下し、-78℃ にてさらに 15 分間撹拌した。同条件下トリエチルアミン (2.50ml, 18.0mmol) を加え、冷却浴をはずし、15 分間撹拌した。減圧下塩化メチレンを留去し、得られた残液にベンゼン (8ml) およびジベンジルアミンのトリフルオロ酢酸塩 (220mg, 0.900mmol) を加え、70℃ にて 4 時間撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナト

-1'-トランス-プロベニル]-4(R)-テトラヒ

ドロピラニルオキシ-シクロペンタノン)

(275mg) をほぼ無色の油状物質として得た。

IR (neat) : 3350, 2930, 2850,

1450, 1365, 1200 cm^{-1} .

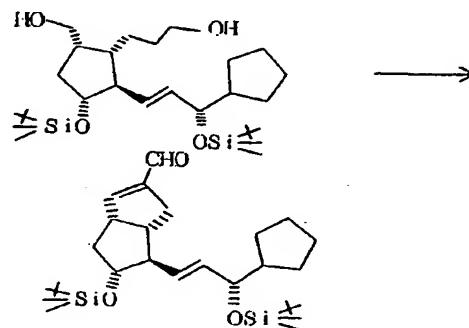
NMR (CDCl_3)

5.34 (m, 2H), 4.50 (m, 2H),

4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 8H).

Mass m/z : 466 (M^+), 448.

実施例 5



- 48 -

リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル]-7(R)-t-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S, 5S)-シス-ビスクロ(3.3.0)オクト-2-エン) (385mg, 85%) をほぼ無色油状物質として得た。

IR (neat) : 2950, 2850, 1675, 1450,

1360, 1250 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

9.82 (s, 1H), 6.72 (bs, 1H),

5.45 (m, 2H), 4.05 (m, 1H),

3.76 (m, 1H), 3.23 (m, 1H),

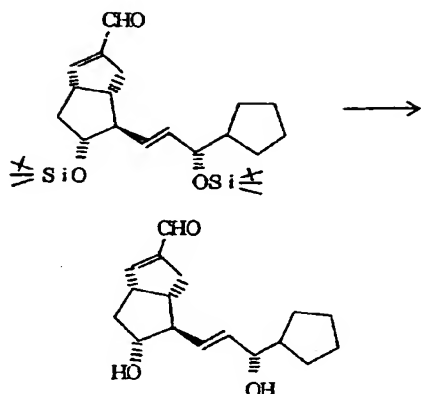
1.10~2.80 (m, 15H), 0.87,

0.90 (2s, 18H), 0.03 (s,

12H).

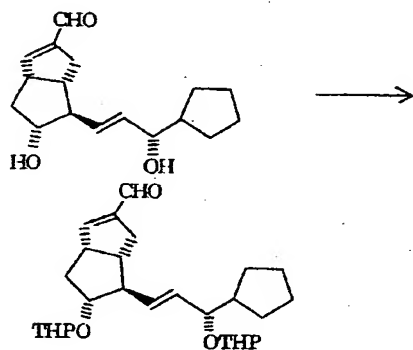
Mass m/z : 447 ($M^+ - 57$), 433, 357,
337, 315, 301, 200, 71.

実施例 6



{ 3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-1-ブチルジ
メチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-
トランス-プロベニル]-7(R)-1-ブチルジメ
チルシリルオキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ
[3.3.0]-オクト-2-エン } (18.9mg,
0.0374mmol) を酢酸-H₂O-テトラヒドロフラ
- 5 1 -

実施例 7



{ 3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-ヒドロキシ-
3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル]
-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ
[3.3.0]-オクト-2-エン } (27.6mg, 0.1
mmol) を無水塩化メチレン (1ml) にとかし、これ
にジヒドロピラン (84mg, 1mmol) 続いて触媒量
の無水-パラートルエンスルホン酸を加え、室温
下 5 分間攪拌した。飽和重曹水で反応を停止後、
エーテルにて抽出した。有機層は飽和食塩水で洗

- 5 3 -

特開昭60-166639(14)

ン (3:9:1) の混合溶媒 (0.2ml) にまぜあわせ、
45℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、
残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルエステルに
て抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
精製し、{ 3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-ヒドロ
キシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロ
ベニル]-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス
-ビシクロ[3.3.0]-オクト-2-エン } (8.7mg,
84%) を得た。無色の油状物質として得た。

IR (neat) : 3400, 2950, 2850,
1684 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl₃)

9.81 (s, 1H), 6.74 (bs, 1H),
5.45 (m, 2H), 4.10 (m, 1H),
3.80 (m, 1H), 3.23 (m, 1H).

Mass m/z : 276 (M^+), 258 ($M^+ - H_2O$).

- 5 2 -

浄後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーにて精製し、{ 3-ホルミル-6(S)-[
3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-シクロ
ペンチル-1'-トランス-プロベニル]-7(R)-
テトラヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス
-ビシクロ[3.3.0]-オクト-2-エン } (39.5mg,
89%) を得た。無色の油状物質として得た。

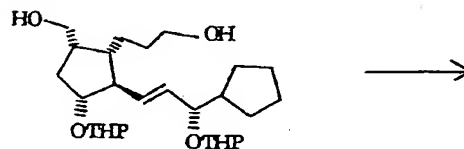
IR (neat) : 2950, 2850, 1680 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl₃)

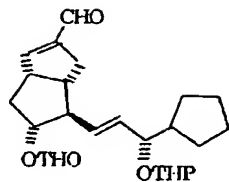
9.81 (s, 1H), 6.74 (bs, 1H),
5.45 (m, 2H), 4.48 (m, 2H),
3.20~4.10 (m, 7H).

Mass m/z : 444 (M^+), 359.

実施例 8



- 5 4 -



実施例4と同じ方法で、{ 1(S)-ヒドロキシメ

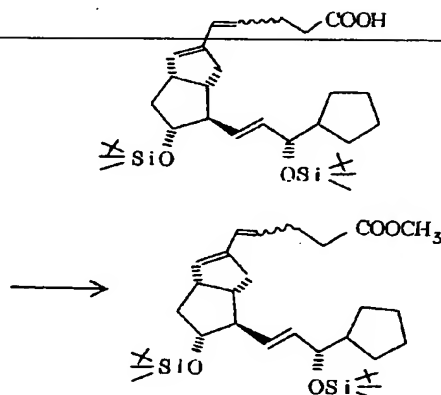
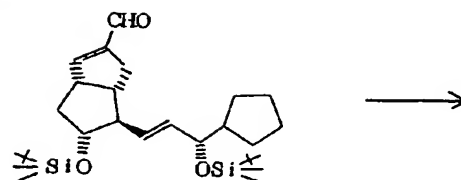
チル-2(S)-(3'-ヒドロキシプロピル)-3(S)-
-[3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-シ
クロペンチル-1'-トランス-プロペニル]-4
(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-シクロペ
ンタエン}(275mg, 0.74mmol)より収率68%
で{3-ホルミル-6(S)-[3'(S)-テトラヒドロ
ピラニルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-ト
ランス-プロペニル]-7(R)-テトラヒドロピラ
ニルオキシ-(1S, 5S)-シス-ビシクロ(3.3.0)
オクト-2-エン}(223mg)をほぼ無色油状物質
として得た。各種スペクトラル・データは実施例
7で得たものと一致する。

- 55 -

拌した。得られた赤橙色のイリド溶液に{3-ホ
ルミル-6(S)-[3'(S)-1-ブチルジメチルシリ
ルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-
プロペニル]-7(R)-1-ブチルジメチルシリ
ルオキシ-(1S, 5S)-シス-ビシクロ(3.3.0)
オクト-2-エン}(189mg, 0.374mmol)の
THF(1.5ml)溶液を加え、30分間攪拌した。反
応液をエーテルで希釈し、10% HCl水溶液で酸
性(pH≒4)を確認した後、エーテル層を分取し
た。さらにエーテルで抽出した後エーテル層を合
して飽和NaCl水で洗浄し無水硫酸マグネシウム
で乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣を少量の
エーテルにとかし、シアゾメタンのエーテル溶液
でメチルエステルとした。溶媒を留去後、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離
精製し、{3-(4'-メトキシカルボニル-1'-
ブテニル)-6(S)-[3'(S)-1-ブチルジメチル
シリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トラン

- 57 -

参 考 例 13



3-カルボキシプロピルトリフェニルフォスホ
ニウムブロミド(321mg, 0.748mmol)をTHF
(3.0ml)に懸濁し、これにt-ブトキシカリウム
(167mg, 1.49mmol)を加え、室温下10分間攪

- 56 -

ス-プロペニル]-7(R)-1-ブチルジメチルシリ
ルオキシ-(1S, 5S)-シス-ビシクロ
(3.3.0)オクト-2-エン}(175mg, 80%)を
ほぼ無色の油状物質として得た。

IR (neat) : 2950, 2850, 1745, 1460,
1358, 1240 cm^{-1} .

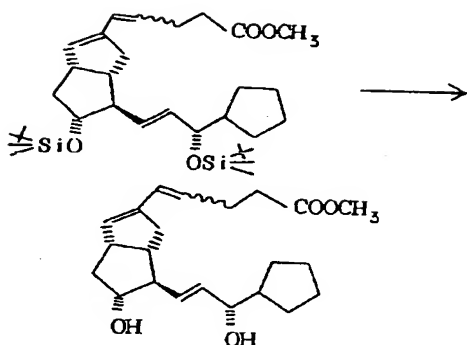
NMR δ (CDCl_3)

6.25 (d, $J=16\text{Hz}$, 2/5H, trans), 6.01 (d, $J=11\text{Hz}$, 3/5H, cis), 5.50 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 1.10~2.70 (m, 17H), 0.87, 0.90 (2s, 18H), 0.03 (s, 12H).

Mass m/z : 588 (M^+), 532, 531, 517.

(α) $_D^{20} = -37^\circ$ ($c=1.618$, CHCl_3).

- 58 -

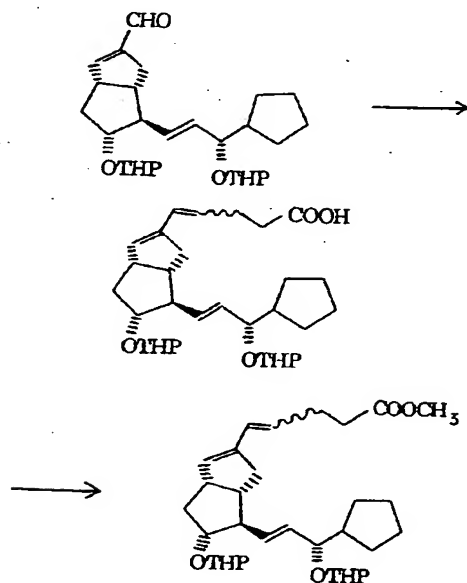


{ 3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-(3'(S)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-1-ブチルジメチルシリルオキシ-(1S,5S)-シス-ビスクロ〔3.3.0〕オクト-2-エン }(81mg, 0.14mmol) の THF (1.5ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (0.42ml, 1M 溶液) を加え、室温下 16 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水で反

- 59 -

Mass m/z : 360 (M^+), 342 ($M^+ - H_2O$), 324 ($M^+ - 2H_2O$), 298, 273.
 $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ ($c=1.16$, MeOH).

参 考 例 15



- 61 -

応を停止させた後、THFを減圧下留去した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、{ 3-(4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)-6(S)-(3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビスクロ〔3.3.0〕オクト-2-エン }(49mg, 100%) を無色カaramelとして得た。

IR (neat) : 3400, 1740, 1430, 1160, 1090, 965 cm^{-1} .

NMR δ ($CDCl_3$).

6.22 (d, $J=16Hz$, $\frac{1}{3}H$, trans), 5.95 (d, $J=11Hz$, $\frac{2}{3}H$, cis), 5.13~5.74 (m, 4H, オレフィニックプロトン), 3.66 (s, 3H), 3.50~4.00 (m, 2H), 3.02 (m, 1H).

- 60 -

3-カルボキシプロピルトリフェニルフォスホニウムブロミド (32.1mg, 0.0748mmol) を THF (0.3ml) に懸濁し、これに t-ブトキシカリウム (16.7mg, 0.149mmol) を加え、室温下 10 分間攪拌した。得られた赤橙色のイリド溶液に { 3-ホルミル-6(S)-(3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-(1S,5S)-シス-ビスクロ〔3.3.0〕オクト-2-エン }(16.6mg, 0.0374mmol) の THF (0.15ml) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、10% HCl 水溶液で酸性 ($pH \approx 4$) を確認した後、エーテル層を分取した。さらにエーテルで抽出した後エーテル層を合して飽和 NaCl 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた残渣を少量のエーテルにとかし、ジアゾメタンのエーテル溶液でメチルエステルとした。溶媒を留去後、残渣をシリカ

参 考 例 16

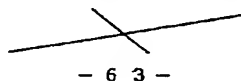
ゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、
 { 3 - (4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)
 - 6(S) - [3'(S)-テトラヒドロピラニルオキシ-3'-
 シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル]
 - 7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ- (1S,
 5S) - シス-ビシクロ [3.3.0] オクト-2-エ
 ン } (16.2mg, 82%) を極性無色の油状物質として
 得た。

IR (neat) : 2948, 2850, 1745 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

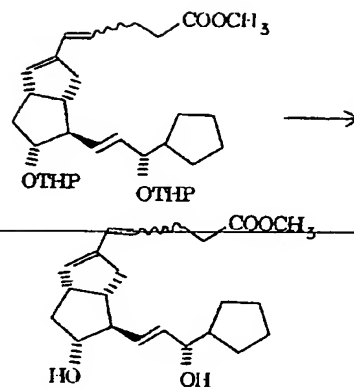
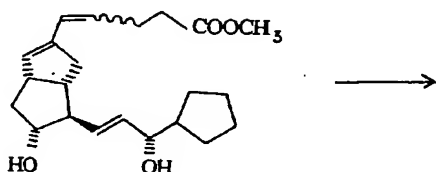
6.27 (d, $J=16\text{Hz}$, 2/5H
 trans), 6.02 (d, $J=11\text{Hz}$,
 3/5H cis), 5.50 (m, 4H),
 4.55 (m, 2H), 3.70~4.10 (m,
 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50~
 3.70 (m, 4H), 3.00 (m, 1H).

Mass m/z : 528 (M^+), 497.



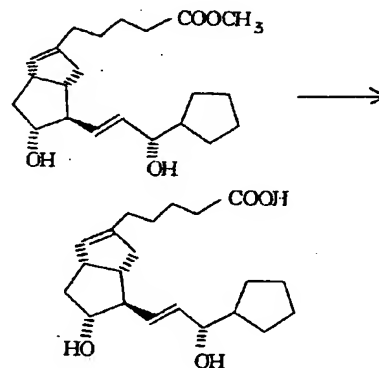
飽和重曹水を加え、酢酸エチルエステルにて抽出
 した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥した。溶媒留去後得られた残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
 { 3 - (4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニル)
 - 6(S) - [3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペンチ
 ル-1'-トランス-プロベニル] - 7(R)-ヒドロキ
 シ- (1S, 5S) - シス-ビシクロ [3.3.0] オク
 ト-2-エン } (9.2mg, 85%) を無色カラメルとし
 て得た。スペクトル・データは参考例14で得た
 もの一致する。

参 考 例 17



{ 3 - (4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニ
 ル) - 6(S) - [3'(S)-テトラヒドロピラニルオキ
 シ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベ
 ニル] - 7(R)-テトラヒドロピラニルオキシ-
 (1S, 5S) - シス-ビシクロ [3.3.0] オクト-
 2-エン } (15.8mg, 0.03mmol) を酢酸-H₂O-
 THF (3:1:1) (0.5ml) にまぜあわせ、45℃に
 て3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に

- 6 4 -



{ 3 - (4'-メトキシカルボニル-1'-ブテニ
 ル) - 6(S) - [3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペ
 ンチル-1'-トランス-プロベニル] - 7(R)-ヒ
 ドロキシ- (1S, 5S) - シス-ビシクロ [3.3.
 0] オクト-2-エン } (1.5mg, 0.041mmol) のベ
 ンゼン (0.5ml) 溶液に $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ (5mg) を加
 え、水素気流下 (常圧)、室温で1時間、45℃
 で1.5時間攪拌した。短いシリカゲルカラムで触
 媒を除いた後、得られた残渣を再度シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーにて精製し、8mgの無色

粘調オイルを得た。これをメタノール(0.2ml)に溶解した。0℃で10%水酸化ナトリウム水溶液(0.1ml)を加えた。0℃で9時間攪拌後、冷却下、10%塩酸水溶液にて中和した。減圧下メタノールを留去後、pH3~4に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して{3-(4'-カルボキシブチル)-6(S)-(3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}(8mg)を無色固体として得た。

IR (KBr) : 3430(OH), 2960, 1700, 1655 cm^{-1} .

NMR δ (CDCl_3)

5.60(2H, m), 5.32(1H, bs),
3.90(2H, m), 3.00(1H, m),
1.00~2.70(25H, m).

Mass (Cl^+, NH_3) m/z : 366($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

- 67 -

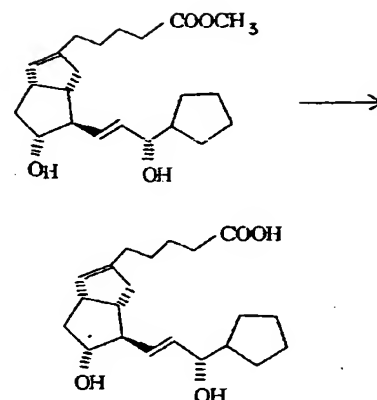
減圧メタノールを留去後、pH3~4に調整し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して{3-(4'-カルボキシブチル)-6(S)-(3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}(10mg, 100%)を無色固体として得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すると融点115~116℃をもつ無色の粉体が得られた。スペクトル・データは参考例17で得られたものと一致する。

試験例

{(H)-3-(4-カルボキシブチル)-6(S)-(3(S)-ヒドロキシ-3-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}について、ウサギの胃(rabbit

- 69 -

参考例 18



{3-(4'-メトキシカルボニルブチル)-6(S)-(3'(S)-ヒドロキシ-3'-シクロペンチル-1'-トランス-プロベニル)-7(R)-ヒドロキシ-(1S,5S)-シス-ビシクロ[3.3.0]オクト-2-エン}(10mg, 0.027mmol)をメタノール(0.3ml)に溶解した。0℃で10%水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)を加えた。0℃で9時間攪拌後、冷却下、10%塩酸水溶液にて中和した。減

- 68 -

stomach epithelial cells)を用いて室田らの方法(K.Matsuoka, Y.Mitsui, and S.Murota, J. Pharm. Dyn., 5, 911(1982))に従った実験を行うと、 $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ という低濃度で顕著な抗潰瘍作用を示した。これは抗潰瘍作用を有する代表的プロスタグランジン PGE_2 程度の活性強度である。又、 PGE_2 が激しい下痢を誘発するのに比して、上記カルバサイクリン類縁体は下痢誘発作用を示さなかった。

特許出願人

財団法人 相模中央化学研究所

